

症例報告

麻疹が疑われた薬剤性過敏症症候群 (Drug-induced Hypersensitivity Syndrome : DIHS) の1例

岡本 博之 俵 敏弘 武山 佳洋

A case of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS), looked like Measles

Hiroyuki OKAMOTO, Toshihiro TAWARA, Yoshihiro TAKEYAMA

Key words : Acute Exanthema — Drug Eruption —
Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS) —
Human herpesvirus 6 (HHV-6)

はじめに

救急外来を訪れる患者の主訴のうち、約15~20%が皮膚症状といわれている¹⁾。全身症状を伴う急性発疹症の中には、生命危機に瀕する経過をたどる重篤な薬疹があり、皮膚科常勤医が不在である当院の救急外来においても対応に苦慮することがある。我々は麻疹が疑われたDIHS症例の診断と治療を経験したので、文献的考察も含め報告する。

症 例

既往に糖尿病・高尿酸血症を有する40歳代男性。近医よりアロプリノール他の内服処方を受けていた。

当院受診8週間前より双極性障害を指摘され、精神科総合病院を受診し、カルバマゼピン他の内服処方が開始された。17日前に感冒疑いにて近医受診、NSAIDsなどの内服薬が追加処方された。6日前より四肢に発疹が出現したため近医を再診、薬疹が疑われ処方が中止されたが、発疹は全身性に拡大し38℃台の発熱を伴った。2日前に精神科総合病院へ救急搬入され、麻疹疑いで入院となったが症状改善せず、敗血症も疑われ当院紹介となった。

当院初診時、意識清明、呼吸30回/分と頻呼吸でstridor・wheezingを軽度伴ったが、SpO₂ 96%と酸素化は保たれていた。脈拍112回/分、血圧112/77mmHg、腋下温38.2℃。全身観察では、頭皮を除く全身に粟粒疹様湿疹と紅皮症を認め、顔面・頸部・大腿部では融合、

腋窩・鼠径部では落屑を認めたが、Nikolsky現象は陰性であった(写真1)。顔面については、眼瞼結膜の充血、口腔内の粘膜腫脹、頸部リンパ節の腫脹を認めたが、麻疹特有のKoplik斑は認めなかった。血液検査にて、好酸球増多(40%)を伴う白血球増多(20800/μl)、CRP4.46mg/dl、AST27mg/dl、ALT29mg/dlの上昇を認めたが、敗血症の指標である血清プロカルシトニン₁₋₅は0.5ng/ml以下であった。

現病歴や服薬歴も踏まえ、重症薬疹であるDIHSを強く疑った。他の重症薬疹であるスティーブンス・ジョンソン症候群(Stevens-Johnson Syndrome : SJS)、中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis : TEN)、多形紅斑は水疱形成がない皮疹の所見から否定的と考えた。DIHSの確定診断のためにヒトヘルペスウイルス6



写真1 搬入時皮膚所見

型 (Human herpesvirus 6 ; HHV-6) 抗体価検査, 原因薬物として疑われるアロプリノール, カルバマゼピンによるリンパ球刺激試験 (DLST) などを実施した。鑑別診断として, ウィルス感染症, 麻疹, EB ウィルス (EBV) 感染症, 水痘, カポジ水痘様発疹症が考慮され, 麻疹ウィルス, EBV, 帯状疱疹ウィルス (VZV), 単純ヘルペスウィルス (HSV) の抗体価検査を実施した。

これら検査の結果報告には数日を要するため, 初療時の確定診断には至らなかったが, 口腔粘膜の腫脹が強く気道緊急の危険性があったことから, DIHS に準じた治療であるステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1 g/日静注, 3日間), 含嗽薬および皮膚塗布薬処方を開始し入院とした。

入院後, 発疹は徐々に乾燥し落屑へと改善した。検査上, 各種ウィルス感染症は否定され, 入院10日後に AST 42mg/dl, ALT 103mg/dl をピークとする肝機能異常を認めた。また, HHV-6 抗体価は初診時; 40倍から入院2週間後; 80倍と再活性を認め, 以上から DIHS と診断した。しかし, 初療時のアロプリノール, カルバマゼピンの DLST は陰性であり, 原因薬物の特定には至らなかった。

ステロイドパルス療法後は, メチルプレドニゾロン静注量を 500mg/日, 250mg/日, 125mg/日, 40mg/日と3日毎に漸減し, さらにプレドニゾロン 45mg/日の内服に切り換え, 1週間に 5 mg ずつ漸減した。経過中, 双極性障害の再燃を認めリスパリドン処方により対応したが, 発疹の増悪や他の臓器障害, 感染症などは認めなかった。全身状態が改善したため入院25日後に転院, 転院12日後に退院となった。退院後から現在に至るまで, DIHS の遅発性合併症は認めずに経過している。

考 察

SJS や TEN とともに重症薬疹の一つに数えられる DIHS は, 本邦で橋本らが2001年に報告した新しい概念の疾患である²⁾。原因薬物投与後5日~14日より高熱と皮膚の熱傷様剥離を主要症状とする SJS や TEN とは異なり, 投与後2週~6週より発熱とともに麻疹・風疹様の比較的小さな紅斑が多発し発症する。その後, 紅斑が融合しつつ全身へ拡大し, 顔面浮腫・口腔粘膜症状も出現する。これら皮膚症状とともに白血球増多・好酸球増多・異型リンパ球の出現といった血液障害, 肝障害, リンパ節腫脹など種々の臓器障害を合併し, ときに肝不全, 消化管出血, 肺炎, 敗血症といった致死的な経過をたどることもある。また, 1型糖尿病, SLE, 甲状腺疾患などさまざまな自己免疫疾患を発症することが指摘されている³⁾。表1に診断基準を示す⁴⁾。

DIHS の臨床症状は原因薬物を中止しても遷延する特

徴を持つ。これらの症状は, 薬剤によってウィルス特異的T細胞や制御性T細胞が活性化され, さらに HHV-6 などのウィルスが再活性化されるために生じると考えられている (図1)⁵⁻⁷⁾。このような病態は, HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) 療法を行った AIDS 患者にみられる免疫再構築症候群や Graft-vs.-Host disease (GVHD) と類似しているといわれ, 薬剤投与によってのみ生じると考えられていた DIHS を含む薬疹が, ウィルス感染, 自己免疫疾患, リンパ腫, GVHD などと密接に関係した幅広い疾患概念として捉えられ, 研究が進んでいる^{8,9)}。

DIHS の原因薬剤 (表2) は, 抗けいれん薬 (フェニトイン, カルバマゼピン, フェノバルビタール, ゾニサミド), アロプリノール, サラゾスルフピリジン, ジアフェニルスルホン, メキシレチン, ミノサイクリンに限られ, DIHS の疾患概念を知っていれば, 薬疹を疑う際, 鑑別診断に含めることは容易と考えられてきた^{5,10)}。し

表1 DIHS の診断基準

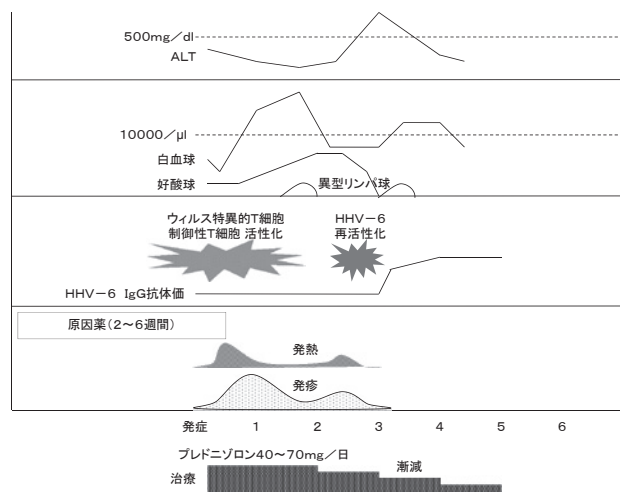
概念
高熱と臓器障害を伴う薬疹で, 薬剤中止後も遷延化する。多くの場合, 発症2~3週間後に HHV-6 の再活性化を生じる。
主要所見
1. 限られた薬剤投与後に遅発性に生じ, 急速に拡大する紅斑, 多くの場合紅皮症に移行する。
2. 原因薬剤中止後も2週間以上遷延する。
3. 38度以上の発熱
4. 肝機能障害
5. 血液学的異常: a, b, c のうち一つ以上
a. 白血球増多 (11000/mm ³ 以上)
b. 異型リンパ球の出現 (5%以上)
c. 好酸球増多 (1500/mm ³ 以上)
6. リンパ節腫脹
7. HHV-6 の再活性化

典型 DIHS : 1~7 全て

非典型 DIHS : 1~5 全て, ただし4に関しては, その他の重篤な臓器障害をもって代えることができる。

参考文献

1. 原因薬剤は, 抗けいれん剤, ジアフェニルスルホン, サラゾスルフピリジン, アロプリノール, ミノサイクリン, メキシレチンであることが多く, 発症までの内服期間は2週から6週間が多い。
2. 皮疹は, 初期には紅斑丘疹型, 多形紅斑型で, 後に紅皮症に移行することがある。顔面の浮腫, 口囲の紅色丘疹, 膿疱, 小水疱, 鱗屑は特徴的である。粘膜には発赤, 点状紫斑, 軽度のびらんがみられることがある。
3. 臨床症状の再燃がしばしばみられる。
4. HHV-6 の再活性化は, ①ベア血清で HHV-6 IgG 抗体価が4倍 (2管) 以上の上昇, ②血清 (血漿) 中の HHV-6 DNA の検出, ③末梢血単核球あるいは全血中の明らかな HHV-6 DNA の増加のいずれかにより判断する。ベア血清は発症後14日以内と28日以降 (21日以降で可能な場合も多い) の2点にすると確実である。
5. HHV-6 以外に, サイトメガロウィルス, HHV-7, EB ウィルスの再活性化も認められる。
6. 多臓器障害として, 腎障害, 糖尿病, 脳炎, 肺炎, 甲状腺炎, 心筋炎も生じうる。



文献5)

図1 DIHSの病態と治療

表2 DIHSの原因薬剤

薬剤	適応症
抗けいれん薬 カルバマゼピン	てんかん、けいれん 上記に加え、躁病、統合失調症、三叉神経痛
フェニトイン フェノバルビタール ゾニサミド	
アロプリノール	高尿酸血症、痛風
サラゾスルファピリジン	潰瘍性大腸炎、慢性関節リウマチ
ジアフェニルスルフォン	ハンセン病、好中球性皮膚疾患、天疱瘡など
塩酸メキシレチン	不整脈、糖尿病性神経障害にともなう痛みやしびれ
塩酸ミノサイクリン	種々の細菌感染症
バルプロ酸、セレコキシブ、シアナミド、テルビナフィン、ST合剤（サルファメソキサゾール・トリメトプリム）によるDIHSも報告されており、注意が必要である。	

文献5)

かし近年、バルプロ酸、セレコキシブ、シアナミド、テルビナフィン、ST合剤（サルファメソキサゾール・トリメトプリム）によるDIHSも報告されており、注意が必要である¹¹⁻¹⁵⁾。原因薬剤投与下でのDIHS発症率は0.01%~0.1%といわれる¹⁶⁾。

治療について、発症早期の段階ではDIHSの確定診断ができないため、まず被疑薬剤を中止し、経過観察から状況を見極める必要がある。症状増悪があればDIHSと考え、他の重症薬疹と同様にステロイド療法を開始する。ステロイドの初期用量は、一般的にプレドニゾロン換算で40~70mg/dayを7~14日間投与する。発熱の遷延、重篤な臓器障害の発現、SJSやTENに類似する表皮壊死病変や粘膜病変の出現があれば、ステロイドの増量やステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン500~1000mg/日を3日間、以降プレドニゾロン換算で1mg/kg/日を投与し漸減）の他、N-アセチルシステイン静注投与（10g/2時間、その後2.5g×4/日を

3日間）、IVIg療法（5~20g/日を3~5日間）、血漿交換などを考慮する。ステロイドの減量については、1~2週間ごとに5~10mg/日ずつ行う。DIHSの皮疹消退後もウイルスの再活性化が長期にわたり遷延することから、臨床症状や血算・生化学・免疫血清などの血液検査、可能であればウイルス抗原抗体検査・ウイルス量などを評価しつつ、慎重に漸減する必要がある。HHV-6のほか、しばしばステロイド減量中に再活性化し致死的な臓器障害を呈するCMVに注意が必要であり、抗原陽性時は慎重なステロイド減量とともに抗ウイルス薬の投与（ガンシクロビル900~1800mg/日）を行う¹⁷⁻²²⁾。

我々が経験したDIHS症例の診断ならびに治療経過を、診断基準に基づき検討する。

「1. 限られた薬剤投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑。しばしば紅皮症に移行する」については、カルバマゼピンを約7週間内服後に発疹が出現、中止後も皮膚症状がさらに増悪したことから、カルバマゼピンによるDIHSと判断した。アロプリノールの関与を完全には否定できないが、1年以上の内服歴があり、主原因とは異なると考えられた。なおDLSTによる原因薬剤の確定はできなかったが、DIHS発症早期はほとんど陰性で、発症後5週~8週で陽性に転ずるといわれており^{13, 23, 24)}、入院経過中に再検する必要があった。

「2. 原因薬剤中止後も2週間以上遷延する」、「3. 38度以上の発熱」、「4. 肝機能障害」、「5. 血液学的異常」、「6. リンパ節腫脹」、「7. HHV-6の再活性化」についても経過中にすべて認められ、典型的DIHSであったと考えられた。

治療については、薬疹を疑った原因薬剤中止が当院受診前からなされていたこと、過去に治療経験²⁵⁾を持つ医師がカルバマゼピン、アロプリノールの服用歴からDIHSを疑い、ステロイドパルス療法を早期に開始したことで、皮疹や発熱、肝機能障害などの急性期症状から速やかな回復を得ることができた。また緩徐なステロイド漸減により、HHV-6の再活性化に伴う全身状態増悪や自己免疫疾患を生じることなく症状寛解・治癒に至ったと考えられた。

全身症状を伴う急性発疹症には様々な原因疾患が存在するが、アナフィラキシー、Toxic shock syndrome (TSS) やStaphylococcal Scalded skin syndrome (SSSS)などの細菌感染症、多形紅斑やSJS、TEN、今回経験したDIHSといった重症薬疹は重症化の危険性が高く、救急外来において早急に鑑別し治療介入しなければならない。検査結果報告まで時間を要するため、これらの疾患を疑う場合は確定診断を待たず治療を開始する必要があると思われた。

ま と め

我々は、麻疹が疑われた DIHS 症例の診断・治療を経験した。DIHS は、他の重症薬疹と異なる発症経過や発疹の性状から診断が遅れ、重篤な合併症を続発させる危険性がある。皮膚科医のみでなく、全身症状を伴う急性発疹症を診察する機会の多い救急医や総合診療医、夜間外来等に携わる医師においても、その疾患概念を理解しておく必要がある。

文 献

- 1) A Freiman, D Borsuk, D Sasseville : Dermatologic emergencies. CMAJ, 2005 ; 173 : 1317-1319.
- 2) 厚生労働省研究班 : Stevens-Johnson 症候群, TEN と hypersensitivity syndrome の診断基準および治療指針の研究. 厚生科学特別研究事業平成13年度総括研究報告書, 2001.
- 3) 藤本寛太, 藤原雄太, 岩倉敏夫ほか : Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) に劇症 1 型糖尿病および甲状腺機能異常を合併した 1 例. 糖尿病, 2011 ; 54 : 349-355.
- 4) 厚生労働省研究班 : 難治性皮膚疾患 (重症多形滲出性紅斑 (急性期) を含む) の画期的治療法に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業平成17年度総括研究報告書, 2005.
- 5) 藤山幹子, 橋本公二 : 3. 薬剤性過敏症症候群と HHV-6 の再活性化について. ウイルス, 2009 ; 59 : 23-30.
- 6) Takahashi R, Kano Y, Yamazaki Y, et al : Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions : timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. J Immunol. 2009 ; 182 : 8071-8079.
- 7) 橋本公二 : DIHS をめぐる重症薬剤アレルギーの新展開① DIHS の経緯と診断基準. 医のあゆみ, 2003 ; 205 : 951-954.
- 8) 塩原哲夫 : 薬疹の最先端—最新の概念・病態・治療薬疹の概念—ここまで広がった薬疹の概念. 医のあゆみ, 2011 ; 238 : 755-760.
- 9) 塩原哲夫 : 皮膚免疫学—免疫臓器としての意義と病態 薬疹の発生機序と皮膚免疫. 医のあゆみ, 2012 ; 242 : 805-810.
- 10) 竹之下秀雄, 山本俊幸, 藤山幹子ほか : 腭炎を発症したカルバマゼピンによる薬剤過敏性症候群 (Drug-induced hypersensitivity syndrome : DIHS) —経過中に急性汎発性発疹性膿疱症を呈した 1 例—日農村医学会誌, 2009 ; 58 : 476-482.
- 11) 岩永伴久, 森脇大裕, 大原一幸ほか : パルプロ酸ナトリウムによる Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) を呈した躁うつ病の 1 例. 精神医, 2009 ; 51 : 57-62.
- 12) 若松研弥, 一宮誠, 武藤正彦 : 【薬疹—2013】 <臨床例> 薬剤過敏症症候群 (DIHS). 皮膚診療, 2013 ; 35 : 1153-1156.
- 13) 三原祐子, 石飛朋子, 辻野佳雄ほか : シアナミドによる Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) の 1 例. 西日皮, 2012 ; 74 : 417-421.
- 14) S Sano, H Ueno, K Yamagami, et al : Isolated ileal perforation due to cytomegalovirus reactivation during management of terbinafine hypersensitivity. World J Gastroenterol, 2010 ; 16 : 3339-3342.
- 15) 中原千保子, 増澤真実子, 齊藤典充ほか : 【ヘルペス感染症】 <臨床例> HHV-6, 7 および CMV の再活性化を示した ST 合剤による drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS). 皮膚診療, 2011 ; 33 : 1105-1108.
- 16) 東直行, 狩野律子 : —症例から学ぶ—薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome : DIHS) の 1 例. 日医大誌, 2008 ; 4 : 205-209.
- 17) 藤山幹子, 橋本公二 : 重症薬疹診療の実際. J Environ Dermatol Cutan Allergol, 2011 ; 5 : 19-26.
- 18) Asano Y, Kagawa H, Kano Y, et al : Cytomegalovirus disease during severe drug eruptions : report of 2 cases and retrospective study of 18 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome. Arch Dermatol, 2009 ; 145 : 1030-1036.
- 19) 狩野葉子, 塩原哲夫 : 特集 最近のトピックス2012 4. 皮膚疾患治療のポイント 重症薬疹の治療指針. 臨皮, 2012 ; 66 : 115-118.
- 20) I Gentile, M Talamo, G Borgia : Is the drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) due to human herpesvirus 6 infection or to allergy-mediated viral reactivation? Report of case and literature review. BMC Infectious Diseases, 2010 ; 10 : 49.
- 21) S Iijima, I Ebihara, H Yamada : Beneficial Therapeutic Effect of Plasma Exchange Followed by Prednisolone for Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome Caused by Allopurinol. 日アフエシス会誌, 2012 ; 31 : 237-241.
- 22) O Moling, L Tappeiner, A Piccin, et al : Treatment of DIHS/DRESS syndrome with combined N-acetylcysteine, prednisone and valganciclovir—a hypothesis. Med Sci Monit, 2012 ; 18 : CS57-CS62.

- 23) 渡辺秀晃：薬疹の最先端－最新の概念・病態・治療
薬疹の検査 update－重症型薬疹におけるパッチテスト
および DLST の有用性. 医のあゆみ, 2011 ; 238 :
783-787.
- 24) Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, et al :
Utility of the lymphocyte transformation test in the
diagnosis of drug sensitivity : dependence on its
timing and type of drug eruption. Allergy, 2007 ;
62 : 1439-1444.
- 25) 岡本博之, 升田好樹, 今泉均ほか：多臓器不全に進展した薬剤過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome : DIHS) の救命例. バイオメデ, 2006 ; 16 :
39-45.